

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:

Soo-Ryong KIM et al.

Application No.: NEW APPLICATION

Group Art Unit: Not Yet Assigned

Filed: August 26, 2003

Examiner: Not Yet Assigned

For: A POROUS HYDROXY APATITE
CONTAINING SILICON AND MAGNESIUM,
AND A PREPARATION METHOD THEREOF

CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

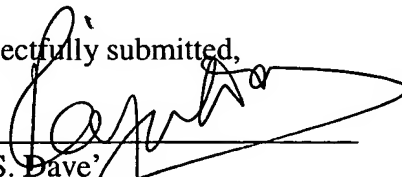
Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
KOREA	52044/2002	August 30, 2002

In support of this claim, a certified copy of the said original foreign application is filed herewith.

Dated: August 26, 2003

Respectfully submitted,

By _____
Raj S. Dave
Registration No.: 42,465
MORRISON & FOERSTER LLP
1650 Tysons Blvd, Suite 300
McLean, Virginia 22102
(703) 760-7755

대한민국 특허청

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0052044
Application Number

출원년월일 : 2002년 08월 30일
Date of Application
AUG 30, 2002

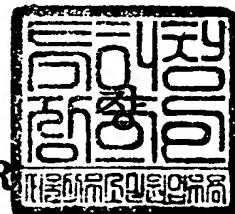
출원인 : 요업기술원
Applicant(s) KOREA INSTITUTE OF CERAMIC ENGINEERING & TECHNOLOGY



2003 08 06 일
 년 월

특 허 청

COMMISSIONER





【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.08.30
【발명의 명칭】	산호 유래 인산칼슘계 다공체 및 그 제조방법
【발명의 영문명칭】	POROUS CALCIUM PHOSPHATES USING A NATURAL CORAL AND PREPARATION THEREOF
【출원인】	
【명칭】	요업기술원
【출원인코드】	2-1998-106451-7
【대리인】	
【성명】	노완구
【대리인코드】	9-1998-000165-8
【포괄위임등록번호】	2001-035235-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김수룡
【성명의 영문표기】	KIM, Soo Ryong
【주민등록번호】	550920-1019317
【우편번호】	151-055
【주소】	서울특별시 관악구 봉천5동 1709번지 관악드림타운 139동 1302호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김영희
【성명의 영문표기】	KIM, Young Hee
【주민등록번호】	590511-2002642
【우편번호】	120-103
【주소】	서울특별시 서대문구 홍은동 186-1번지 미성아파트 1동 1002호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이윤주
【성명의 영문표기】	LEE, Yoon Joo



【주민등록번호】	750916-2036211
【우편번호】	122-010
【주소】	서울특별시 은평구 응암1동 84-10호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정상진
【성명의 영문표기】	JUNG,Sang Jin
【주민등록번호】	630825-1120831
【우편번호】	153-801
【주소】	서울특별시 금천구 가산동 238-12 104호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	송희
【성명의 영문표기】	SONG,Hee
【주민등록번호】	761201-2057933
【우편번호】	151-054
【주소】	서울특별시 관악구 봉천4동 878-1 (2/8)
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 노완구 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	14 면 29,000 원
【가산출원료】	0 면 0 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	5 항 269,000 원
【합계】	298,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 실리콘이 함유된 인산칼슘계 복합 화합물의 다공체 및 상기한 다공체를 자연의 산호를 이용하여 수열처리과정과 솔보써멀(solvothermal)과정을 거쳐 제조하는 방법에 관한 것으로, 본 발명의 실리콘 이온을 함유하는 인산칼슘계 복합 화합물의 다공체는 기존의 산호를 이용하여 만든 인산칼슘계 다공체보다 생체 친화성, 생체 흡수성이 높아 인공뼈 등의 각종 생체조직 및 의료용 재료 등으로 이용가능하다.

【대표도】

도 1

【명세서】**【발명의 명칭】**

산호 유래 인산칼슘계 다공체 및 그 제조방법 {POROUS CALCIUM PHOSPHATES USING A NATURAL CORAL AND PREPARATION THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 실시예 1에서 제조한 실리콘이온을 함유하는 산호 유래 인산칼슘계 다공체 시료의 X-선 회절분석결과를 나타낸 그래프,

도 2는 실시예 1에서 제조한 시료의 EDS를 이용한 성분분석결과를 나타낸 그래프,

도 3은 비교예 1에서 제조한 순수한 하이드록시아파타이트 다공체 시료의 X-선 회절분석결과를 나타낸 그래프.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<4> 본 발명은 뼈의 구성성분과 유사하고, 인공뼈 등의 각종 생체조직 및 임플란트 등과 같은 의료용재에 이용가능한 물질에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 개선된 생체 친화성 및 생체 흡수성을 갖는 실리콘이 함유된 인산칼슘계 복합 화합물의 다공체 및 그 제조방법에 관한 것이다.

<5> 아파타이트는 우수한 생체 활성을 나타내며 골전도성이 우수하여 바이오 세라믹으로 많이 사용되고 있으며 바이오글라스(Bioglass) 또는 에이-더블유 글라스(A-W glass) 등의 다른 바이오 세라믹과 비교하여 생체뼈 성분과 유사하다는 장점이 있다. 실제 생체뼈를 구성하는 아파타이트는 소량의 다른 이온에 의하여 Ca, P, O 사이트가 일부 치환되어 있으며 소량의 이온이 치환되어 있을지라도 이들 이온의 치환은 표면전하, 표면구조, 강도 그리고 용해도 등에 중요한 영향을 미치게 된다. 아파타이트와 함께 실제로 생체뼈 대체용으로 사용되어 지고있는 생체활성 세라믹(Bioactive ceramics)의 성분(CaO, SiO₂, MgO - based glass)에 많은 양의 실리콘, 마그네슘 이온이 함유되어 있으며 고쿠보(Kokubo) 등의 이론에 의하면 생체유사체액(Simulated Body Fluid)안에서 글라스 세라믹(glass ceramics)으로부터 실리콘이 서서히 용출되어 실리케이트이온으로 표면에 존재하는데 실리케이트이온이 새로운 아파타이트 핵형성을 유도하여 글라스 세라믹 표면에 빠르게 아파타이트 층을 형성한다고 보고하였으며 또한 칼리제(Carlise) 등은 전자현미경 연구로부터 뼈의 생성에 실리콘의 중요성을 강조하였다. 이 같은 이유는 성분분석 결과 새로 형성된 뼈의 성분은 항상 0.5% 정도의 실리콘을 함유하고 있어 고쿠보(Kokubo)의 이론을 뒷받침해주고 있다.

<6> 상기 세라믹스 재료 중 실제 뼈대체재로 사용되기 위해서는 살아있는 뼈와 신속히 결합하여야 한다. 뼈와 신속히 결합하기 위하여 뼈 대체물은 300-500 μ m의 기공(pore)이 삼차원적으로 연결된 다공체로 제조되어야 하는데 그와 같은 이유는

실제로 몸속에 임플란트(Implant) 하였을 때 이러한 기공들 사이로 체액이 자유로이 통과하여 새로운 뼈의 생성을 돕는다. 다공체를 제조하기 위하여 폴리우레탄 폼에 슬러리를 함침하여 소결하는 방법이 있으나 이러한 방법으로 제조한 아파타이트 다공체는 기계적 강도가 매우 약하여 보관, 운반 등이 용이하지 않으며 하소시 발생하는 휘발성유기화합물(Volatile Organic Compound)이 환경에 나쁜 영향을 미치기 때문에 바람직하지 않다.

- <7> 천연 산호는 탄산칼슘으로 이루어졌으며 200-500 μm 크기의 3차원적으로 연결된 기공을 가지고 있어 사람의 해면골과 아주 유사한 구조를 가지고 있다. 이러한 산호를 미세구조를 유지하면서 수열처리를 통하여 아파타이트로 변환시키는 방법이 보고된 바 있다 [참조: 미국특허 제 3,890,107호, 미국특허 제 3,929,971호, Biomaterials 17(17), p1709, 1996, Material Characterization 47(2), p83, 2001]
- <8> 1995년 인터포어(Interpore)사의 산호 유래 천연 아파타이트 다공성 골대체재(Pro Osteon 200, 500, 200R, 500R)가 시판되고 일반적인 시술방식으로 이용되면서 합성 아파타이트를 이용한 다공성 이식체 연구분야에 관심과 연구개발이 가속되었다. 다공성 골대체재의 제조방법 및 물성 향상에 관한 기술은 대부분 미국 등 선진국의 회사들의 특허들을 통하여 제안되었다. 생체 친화성 및 생분해속도를 증진시키기 위하여 수열처리시 온도, 시간 등을 변화시켜 최종물질이 하이드록시아파타이트, 트리칼슘포스페이트, 테트라칼슘포스페이트 등의 복합 인산칼슘을 제조하는 방법이 특허로 제출되어 있다 (참조: 미국특허 제4,861,733호 및 유럽특허 EP 0,278,583)

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <9> 본 발명의 목적은 산호의 미세 구조를 유지하면서 조성 및 형태를 생체뼈와 유사하게 하여 생체친화성을 증진시킨 골대체재용 인산칼슘 다공체를 제공하는 데에 있다.
- <10> 본 발명의 다른 목적은 상기한 골대체재용 인산칼슘 다공체의 제조방법을 제공하는 데에 있다.
- <11> 본 발명의 또 다른 목적은 상기한 골대체재용 인산칼슘 다공체를 임플란트 등의 의료용 재료로 이용하는 데에 있다.

【발명의 구성 및 작용】

- <12> 상기한 목적을 달성한 본 발명에 의하면, 실리콘이온을 함유하는 산호 유래 인산칼슘계 다공체가 제공된다.
- <13> 또한 본 발명에 의하면, 상기한 산호 유래 인산칼슘계 다공체를 제조하기 위한 바람직한 방법의 하나로서, 천연산호를 수열반응후에 실리콘이 용해되어 있는 유기용매중에서 솔보써멀처리하여 실리콘이온을 함유하는 인산칼슘계 다공체를 합성하는 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 산호 유래 인산칼슘계 다공체의 제조방법이 제공된다.
- <14> 또한 본 발명에 의하면, 상기한 실리콘이온-함유 산호 유래 인산칼슘계 다공체를 이용한 의료용 재료가 제공된다.
- <15> 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명하기로 한다.

<16> 본 발명에 따르는 실리콘이온-함유 산호 유래 인산칼슘계 다공체는 생체 뼈와 조성 및 형태가 유사하고, 생체친화성이 순수한 하이드록시아파타이트 다공체에 비하여 월등히 우수하여 인공뼈 등의 각종 생체조직 및 의료용 재료 등에 이용이 가능하다. 본 발명의 산호 유래 인산칼슘계 다공체는 실리콘(Si)의 함량이 0.1~5 중량% 일 때 특히 바람직한 생체친화성을 나타낸다. 알려진 바와 같이, Si는 하이드록시아파타이트 구조 내에서 실리케이트로 존재하며 사면체 구조를 가지므로 P 사이트를 치환할 수 있다 (참조: EP-0,951,441, WO-9,808,773).

<17> 바람직하게, 본 발명의 실리콘이온-함유 산호 유래 인산칼슘계 다공체는 천연산호를 수열반응후에 실리콘이 용해되어 있는 유기용매중에서 솔보써멀처리하여 제조할 수 있다.

<18> 이상과 같은 본 발명의 특징 및 기타의 장점은 후술되는 실시예로부터 보다 명백하게 될 것이다. 단, 본 발명이 하기 실시예로 제한되는 것은 아니다.

<19> [실시예 1]

<20> 주성분이 CaCO_3 이며 아라고나이트(aragonite) 결정상을 갖는 포리티스종(Porities species) 천연산호를 5%의 소듐 하이포클로라이트(sodium hypochlorite) 용액에 30시간 동안 침지하여 산호에 함유되어 있는 유기물을 제거하였다.

<21> 테플론으로 코팅된 스테인레스 스틸로 만든 수열합성 장치(75ml 용량)에 얇게 절단한 산호시료와 2M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 용액을 넣어 200℃에서 7시간 수열(hydrothermal) 반응시켰다.

<22> 수열반응된 산호 0.9g과 실리콘아세테이트/아세톤 포화용액 30ml를 테플론으로 코팅된 스테인레스 스틸로 만든 수열합성 장치(75ml 용량)에 넣고 밀봉한 다음 200℃ 오븐에 넣고 24시간 동안 솔보써멀(solvothermal) 처리를 하여 실리콘이 첨가된 인산칼슘계 다공체를 합성하였다.

<23> 제조한 실리콘 이온을 함유하는 인산칼슘계 다공체를 초음파 세척기에서 아세톤, 증류수로 세척하고 건조시킨 후 XRD 데이터를 얻어 분석하였다. 그 결과는 도 1에 제시된다. 도 1의 XRD 데이터는 Cu K α 라디에이션(radiation)을 사용해서 맥사이언스 회절계(MacScience diffractometer)를 사용하여 얻었다. 도 1의 (a)는 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 로 산호를 7시간 수열반응을 시킨 것으로 하이드록시아파타이트, 트리칼슘포스페이트 및 CaCO_3 (aragonite상)의 혼성물이며 주 피이크의 회절강도 차이에 의해 주로 아라고나이트로 존재하고 있다는 것을 확인하였다. 도 1의 (b)는 (a)의 시료를 다시 실리콘아세테이트/아세톤 포화용액으로 반응을 시킨 것으로 (a)에 비해 아라고나이트의 피이크가 작아지고 하이드록시아파타이트의 피이크가 상대적으로 크게 나타났다. 그럴지라도 최종물질은 하이드록시아파타이트, 트리칼슘포스페이트 및 CaCO_3 (aragonite상)의 혼성물이었다. 여기서 주사현미경을 통해 EDS 분석을 한 결과 산호의 표면으로부터 약간 안쪽으로 들어간 부분에서 실리콘이 약 0.17~1.02wt% 까지 검출(오차범위 ± 0.09) 되었다 (도 2의 데이터 참조).

<24> [비교예 1]

<25> 비교를 위하여 산호를 이용하여 순수한 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite)를 다음과 같이 제조하였다. 일정량의 산호를 얇게 절단한 후 2M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 용액 20ml에 침지시킨 다음 테플론으로 코팅된 스테인레스 스틸로 만든 수열합성 장치에 옮겨 넣은 다음 200℃ 오븐에 넣어 48시간 반응시켰다. 반응 후 산호를 꺼내 초음파 세척기에서 아세톤, 증류수로 세척하고 건조시킨 후 XRD 데이터를 얻어 분석하였다. 그 결과는 도 3에 제시된다. 도 3으로부터 순수한 Hydroxyapatite 단일상으로 존재하고 있다는 것을 확인할 수 있었다.

<26> 생체친화성을 테스트하기 위하여 실리콘 이온을 함유하는 인산칼슘계 다공체(실시예 1)와 순수한 하이드록시아파타이트의 다공체(비교예 1)를 인공체액(Simulated Body Fluid) 중에 일정기간 침지한 후 주사전자현미경로 분석하였다. 실리콘 이온을 함유하는 인산칼슘계 다공체인 경우는 침지 후 10일 후 부터는 시료의 전반적 부위에 새로운 망상구조의 아파타이트층의 형성을 볼 수 있었다. 순수한 하이드록시아파타이트 다공체를 인공체액 중에 침지한 시료에서는 24일 이후에도 국소적인 부위에서만 새로운 아파타이트 층의 형성을 관찰할 수 있었다.

<27> 위 주사전자현미경 결과로 미루어 보아 소량의 실리콘이온을 함유하는 인산칼슘계 다공체가 순수한 하이드록시아파타이트 다공체에 비하여 월등히 우수한 생체 친화성을 갖는 것으로 판단된다.

【발명의 효과】

<28> 이상 설명한 바와 같이 본 발명에 따르는 천연산호로부터 제조되며 산호의 미세구조를 유지하면서 실리콘이온을 함유하는 인산칼슘계 다공체는 생체 뼈와 조성 및 형태가 유사하고, 생체친화성이 순수한 하이드록시아파타이트 다공체에 비하여 월등히 우수하여 인공 뼈 등의 각종 생체조직 및 의료용 재료로 매우 유용하다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

산호 유래 인산칼슘계 다공체에 있어서, 실리콘이온을 함유하는 것을 특징으로 하는 산호 유래 인산칼슘계 다공체.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 실리콘 함량이 0.1~5 중량%인 것을 특징으로 하는 산호 유래 인산칼슘계 다공체.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서, 하이드록시아파타이트, 트리칼슘포스페이트 및 CaCO_3 의 복합체인 것을 특징으로 하는 산호 유래 인산칼슘계 다공체.

【청구항 4】

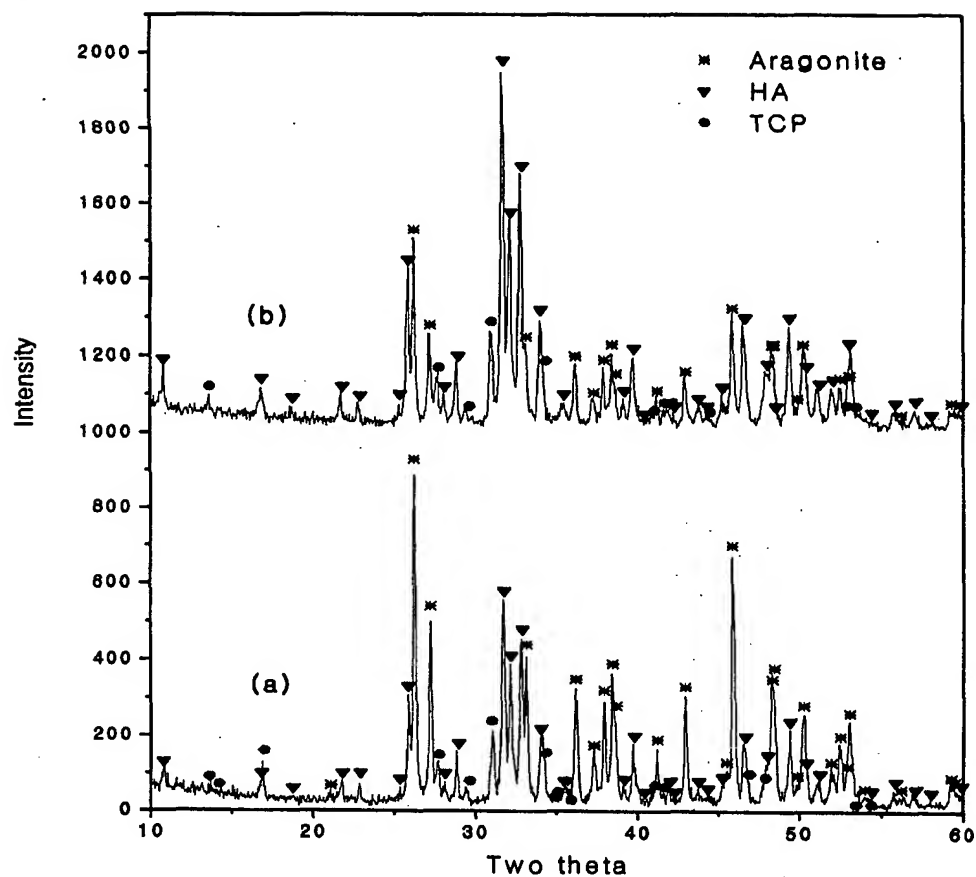
실리콘 이온을 함유하는 산호 유래 인산칼슘계 다공체의 제조방법에 있어서, 천연 산호를 수열반응 후에 실리콘이 용해되어 있는 유기용매중에서 솔보써멀처리하여 실리콘 이온을 함유하는 인산칼슘계 다공체를 합성하는 공정을 포함하는 것을 특징으로 하는 산호 유래 인산칼슘계 다공체의 제조방법.

【청구항 5】

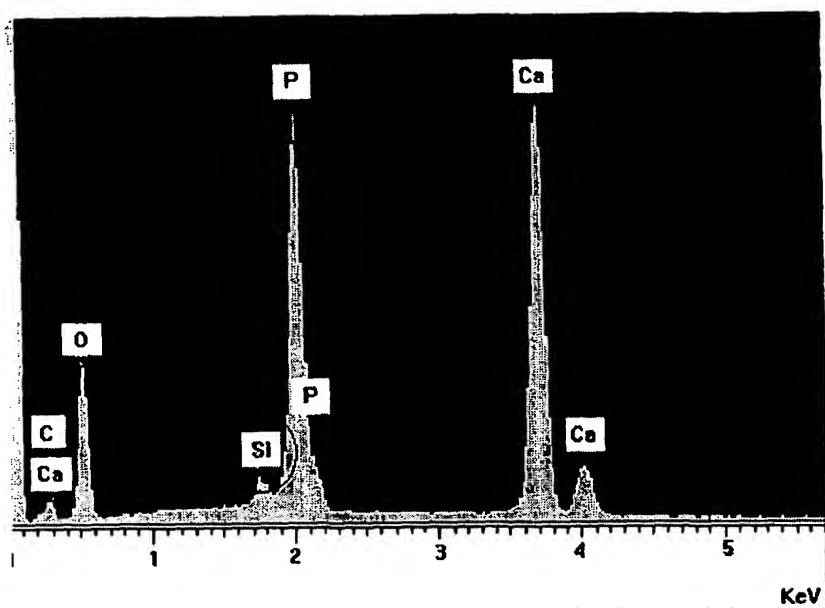
실리콘이온을 함유하는 산화 유래 인산칼슘계 다공체를 이용한 의료용 재료.

【도면】

【도 1】



【도 2】



【도 3】

